

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/090970 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/53**,
B01L 3/00

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MEDION DIAGNOSTICS GMBH** [CH/CH];
Bonnstrasse 9, CH-3186 Düdingen (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001029

(72) **Erfinder; und**

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2005 (02.02.2005)

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **SCHWIND, Peter** [CH/CH]; Chemin du Calvaire 4, CH-1700 Fribourg (CH).
MONOD, Philippe [CH/CH]; Impass sur-La-Comba N°2,
CH-1725 Posieux (CH).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) **Anwalt:** **BUBLAK, Wolfgang**; Bardele Pagenberg Dost
Altenburg Geissler, Galileiplatz 1, 81679 München (DE).

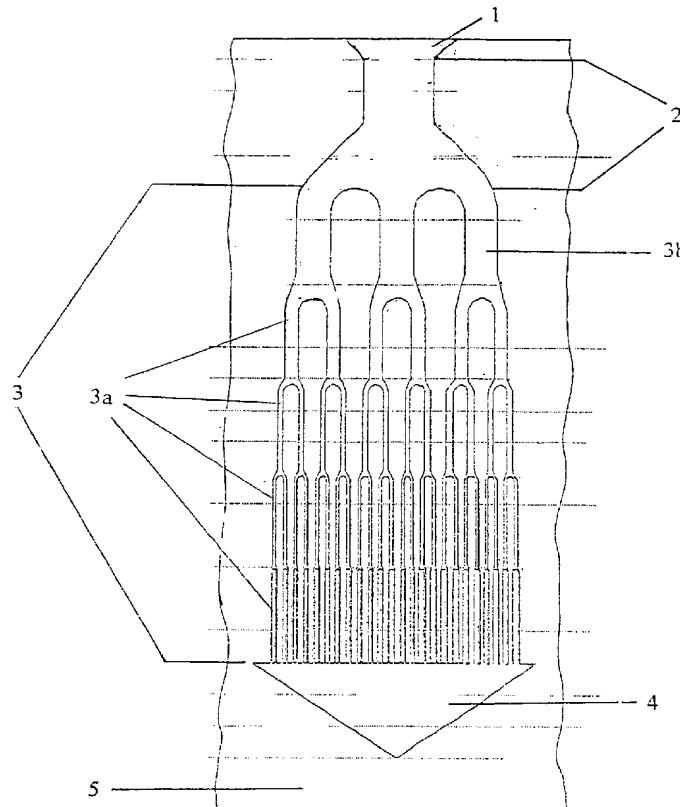
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 005 193.3 2. Februar 2004 (02.02.2004) DE

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** DEVICE AND METHOD FOR DETECTING ANALYTES BY VISUALIZATION AND SEPARATION OF AGGLUTINATION

(54) **Bezeichnung:** VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM NACHWEIS VON ANALYTEN DURCH SICHTBARMAKCHUNG UND SEPARATION VON AGGLUTINATION



(57) **Abstract:** The invention relates to a device for detecting one or several analytes in a sample, characterized in that it comprises one or more reaction chambers and/or one or more reagent application channels, and one or more capillary systems and one or more negative vessels. The invention also relates to a method for detecting one or more analytes in a sample fluid by visualization of agglutination, characterized in that a) the sample fluid is brought into contact with a reagent, b) the reaction mixture is exposed to the effects of gravitation or magnetism, wherein the reaction mixture is strained through the capillary system of the inventive device with a negative vessel connected to the inventive device, and c) the reaction between the analyte and the reagent is determined. The invention also relates to one such method wherein the reaction mixture is brought into contact with another reagent during step b). The invention further relates to a method wherein the order of the individual steps consisting of a) and b) are reversed, particularly when the sample fluid is brought into contact with a reagent only during the effects of gravitation or magnetism.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer Probe, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oder mehrere Reaktionskammer/-kammern, und/oder einen oder mehrere Reagenzapplikations-Kanal/-Kanäle, und ein oder mehrere Kapillarsystem(e) und ein oder mehrere Negativ-Gefäß(e) umfasst.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/090970 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,

PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— mit geänderten Ansprüchen

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche:

8. Dezember 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer Probenflüssigkeit durch Sichtbarmachung von Agglutination, dadurch gekennzeichnet, dass man a) die Probenflüssigkeit mit einem Reagenz in Kontakt bringt, b) das Reaktionsgemisch dem Einwirken von Gravitation oder Magnetismus aussetzt, wobei das Reaktionsgemisch das Kapillarsystem der erfindungsgemäßen Vorrichtung passiert, an welches sich ein Negativ-Gefäß der erfindungsgemäßen Vorrichtung anschliesst und c) die Reaktion zwischen dem Analyten und dem Reagenz bestimmt, und ein solches Verfahren, bei dem während des Verfahrensschritts b) das Reaktionsgemisch mit einem weiteren Reagenz in Kontakt gebracht wird. Weiter betrifft die Erfindung ein solches genanntes Verfahren, wobei die Reihenfolge der einzelnen Verfahrensschritte aus a) und b) untereinander vertauscht wird, insbesondere das Inkontaktbringen der Probenflüssigkeit mit einem Reagenz erst während dem Einwirken von Gravitation oder Magnetismus erfolgt.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 12 September 2005 (12.09.05) eingegangen,
ursprünglicher Anspruch 1 geändert, übrige Ansprüche unverändert]

Ansprüche

1. Vorrichtung zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer Probe, umfassend eine oder mehrere, zur Aufnahme einer Probe geeignete Reaktionskammern (1) sowie optional einen oder mehrere Reagenzapplikations-Kanäle (2), mit einem oder mehreren, an die Reaktionskammern (1) oder den Reagenzapplikations-Kanälen (2) sich anschließenden Kapillarsystemen (3), wobei sich ein oder mehrere Negativ-Gefäße (4) an das oder die Kapillarsysteme (3) anschließen.
5
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei ein Kapillarsystem (3) mindestens eine Kapillare (3b) einer Kapillarebene (3a) umfasst oder eine oder mehrere Kapillaren (3b) umfasst, die in eine oder mehrere Kapillarebenen (3a) verzweigt sind.
10
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Kapillarsystem (3) sich verzweigenden Kapillarebenen (3a) umfasst, welche untereinander angeordnet sind.
15
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in jeder Kapillarebene (3b) mehrere Kapillaren (3b) nebeneinander angeordnet oder gebündelt sind.
20
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei nebeneinander oder gebündelt angeordnete Kapillaren (3b) einer Kapillarebene (3a) Verbindungsstege (8) aufweisen.
25
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei nebeneinander oder gebündelt angeordnete Kapillaren (3b) einer Kapillarebene (3a) die gleiche Durchtrittsfläche besitzen.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Durchtrittsfläche der Kapillarebenen (3a) umso kleiner wird, je weiter distal sie von der Reaktionskammer (1) angeordnet sind.
5
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Kapillarebenen (3a) des Kapillarsystems (3) durch Kammern verbunden sind, deren Durchtrittsfläche vorzugsweise genauso groß ist, wie diejenige der größten Kapillare (3b).
- 10 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Reagenzapplikations-Kanal (2) das 1,2-fache Volumen im Vergleich zur Kapillare (3b) bzw. Kapillarsystem (3) plus Negativ-Gefäß (4) umfasst.
- 15 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Negativ-Gefäß (4) ein größeres Volumen aufweist, als das Volumen des gepackten Sediments der eingesetzten Zellen oder Partikel.
- 20 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Negativ-Gefäß (4) eine nach unten schmäler werdende Form, beispielhaft pfeilartig zugespitzt oder U-förmig, aufweist.
- 25 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, von der ein oder mehrere Entlüftungskanal/-kanäle (6), vorzugsweise vom oberen, breiteren Teil des Negativ-Gefäßes, abzweigt/abzweigen.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Kapillarsystem (3) integraler Bestandteil des Trägerelements (5) ist.
- 30 14. Verfahren zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer Probenflüssigkeit durch Sichtbarmachung von Agglutination, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) die Probenflüssigkeit mit einem Reagenz in Kontakt bringt,

b) das Reaktionsgemisch dem Einwirken von Gravitation oder Magnetismus aussetzt, wobei das Reaktionsgemisch das Kapillarsystem der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 passt, an welches sich ein Negativ-Gefäß der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 anschließt

5 und

c) die Reaktion zwischen dem Analyten und dem Reagenz bestimmt.

10

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei während des Verfahrensschritts b) das Reaktionsgemisch mit einem weiteren Reagenz in Kontakt gebracht wird.

15

16. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Reihenfolge der einzelnen Verfahrensschritte aus a) und b) untereinander vertauscht wird, insbesondere das Inkontaktbringen der Probenflüssigkeit mit einem Reagenz erst während dem Einwirken von Gravitation oder Magnetismus erfolgt.

20

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, wobei die Probenflüssigkeit und/oder das Reagenz ein oder mehrere Partikel umfasst.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17, wobei die Reaktion optisch bestimmt wird.

25

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 18, wobei die Partikel eine natürliche Färbung aufweisen oder gefärbt sind.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 19, wobei die Partikel farb-, radio-, fluoreszenz- oder enzymmarkiert sind.

30

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 20, wobei die Partikel Erythrozyten und/oder Thrombozyten und/oder Leukozyten bzw. Teile davon umfassen.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 21, wobei die Partikel zur Verstärkung der Reaktion mit proteolytischen Enzymen vorbehandelt werden.
5
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 22, wobei Antikörper insbesondere gegen Peptide, Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Nukleinsäuren, Viren, Bakterien, Parasiten, menschliche Zellen, tierische Zellen oder pflanzliche Zellen bzw. Teile davon an die Partikel gebunden sind.
10
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 23, wobei Antigene oder andere Liganden, wie z.B. Peptide, Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Nukleinsäuren, Viren, Bakterien, Parasiten, menschliche Zellen, tierische Zellen, pflanzliche Zellen oder Allergene bzw. Teile davon an die Partikel gebunden sind.
15
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 24, wobei die Partikel insbesondere Polystyrol, Polybromstyrol, Gelatine, Melamin, polymerisierter Agarose oder Polymehtylmetacrylat umfassen.
20
26. Verfahren einem der Ansprüche 14 bis 25, wobei die Partikel magnetisch oder paramagnetisch sind.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 26, wobei die Probenmischung der Gravitation ausgesetzt wird, indem sie einer Zentrifugation unterworfen wird.
25
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 27, wobei die Probenmischung Magnetismus ausgesetzt wird.
30

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 28, wobei die Probenflüssigkeit menschliches, tierisches oder pflanzliches Material umfasst, insbesondere Blut oder Blutbestandteile.

5 30. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 29, wobei das Reagenz insbesondere Antikörper, Testzellen, synthetische Partikel, Puffer oder Verstärkerlösungen, umfasst.

10 31. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 30, wobei dem Reagenz Glyzerin oder andere Moleküle zur Erhöhung der spezifischen Dichte der Lösung zugefügt werden.

15 32. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 insbesondere in der blutgruppenserologischen Diagnostik, vorzugsweise zur Bestimmung von Blutgruppen, Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale, von Verträglichkeiten zwischen Blutkonserve und Empfänger, zur Bestimmung von Thrombozytenmerkmalen und gegen Thrombozyten gerichteten Antikörpern, zur Bestimmung von Leukozytenmerkmalen und gegen Leukozyten gerichteten Antikörpern, zum Nachweis hämagglutinierender Viren, zum Nachweis von Antikörpern gegen Proteine, Viren, Bakterien, Parasiten, zum Nachweis viraler oder bakterieller oder parasitärer oder anderer Antigene und/oder zum Nachweis von Autoantikörpern und gegen Allergene gerichteten Antikörpern.

20